



## Artigo/Article

# Retardo no crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer e prematuridade em recém-nascidos de grávidas com malária, na Colômbia

Intrauterine growth retardation, low birth weight and prematurity in neonates of pregnant women with malaria in Colombia

Alberto Tobón-Castaño<sup>1</sup>, Martha Arismendi Solano<sup>1</sup>, Luis Gonzalo Álvarez Sánchez<sup>1</sup> e Silvia Blair Trujillo<sup>1</sup>

### RESUMO

**Introdução:** É frequente a associação da malária com complicações como prematuridade, retardo no crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer e mortalidade infantil, efeitos pouco estudados em áreas hipoendêmicas para malária. O objetivo deste estudo foi analisar a relação da malária gestacional com estes efeitos em recém-nascidos numa região endêmica para malária na Colômbia, entre 1993 e 2007. **Métodos:** Foram estudadas as características em 1.716 recém-nascidos num estudo de coorte. Fez-se seguimento em 394 gestantes com malária (27% por *Plasmodium falciparum* e 73% por *P. vivax*) e 1.322 sem malária. **Resultados:** Foi encontrada uma relação entre a exposição à malária na gestação e o risco maior de baixo peso ao nascer (RR = 1,37; 1,03-1,83), assim como estatura baixa (RR = 1,52; 1,25-1,85), retardo no crescimento intrauterino (RR = 1,29; 1,0-1,66) e prematuridade (RR = 1,68; 1,3-2,17). A frequência de nascimentos prematuros foi maior nas mães com malária por *P. falciparum* (77%) que aquelas com *P. vivax* (RR = 1,77; IC 95%: 1,2-2,6). **Conclusões:** O baixo peso ao nascer e o retardo no crescimento foi associado com malária na gestação na Colômbia. A infecção por *P. vivax* foi relacionada com efeitos adversos sobre o recém-nascido, de modo semelhante em relação ao *P. falciparum*.

**Palavras-chaves:** Malária na gestação. Recém-nascidos. Peso ao nascer. Retardo no crescimento intrauterino. Prematuridade.

### ABSTRACT

**Introduction:** Association between malaria and pregnancy complications, such as prematurity, intrauterine growth restriction, low birthweight and infant mortality has been reported. These effects have been studied widely in areas hyperendemic for malaria, but studies in low-endemic areas are scarce. The study investigated the relation between gestational malaria and low birthweight and intrauterine growth retardation in neonates of a malarial endemic region in Colombia, between 1993 and 2007. **Methods:** The pattern of development in 1,716 neonates of women with and without malaria infection during pregnancy was evaluated in a cohort study. A total of 394 infected (27% by *P. falciparum* and 73% by *P. vivax*) and 1,322 noninfected pregnant women were followed. **Results:** Exposure to gestational malaria was associated with increased risk of low birth weight (RR = 1.37; 1.03-1.83), short height (RR = 1.52; 1.25-1.85), intrauterine growth retardation (RR = 1.29; 1.0-1.66) and prematurity (RR = 1.68; 1.3-2.17). Prematurity was 77% higher in infants of mothers with malaria by *P. falciparum* than infants of mothers with malaria by *P. vivax* (RR = 1.77; 1.2-2.6). **Conclusions:** Low birth weight and intrauterine growth retardation were associated with malaria during pregnancy. Infection with *P. vivax* was related with adverse effects on the newborn, similar to that reported for *P. falciparum*.

**Keywords:** Gestational malaria. Neonate. Birth weight. Intrauterine growth retardation. Prematurity.

### INTRODUÇÃO

O baixo peso ao nascer (BPN) está fortemente associado com mortalidade e morbidade neonatal, inibição do crescimento e o desenvolvimento cognitivo nas crianças e com doenças crônicas na idade adulta<sup>1</sup>. Atualmente, nascem no mundo mais de 20 milhões de crianças com baixo peso e 95,6% delas moram em países em desenvolvimento. Na América do Sul, 9,6% dos recém-nascidos têm BPN e na Colômbia 9%<sup>1</sup>. No mundo, ocorrem cerca de 250 milhões de novos casos de malária por ano, e existe risco maior de adoecer na população infantil e de grávidas<sup>2</sup>. Nas regiões endêmicas, é frequente a associação da malária com complicações como prematuridade (8-36%), retardo no crescimento intrauterino (RCIU) (13-70%), BPN (8-14%) e mortalidade infantil (3-8%)<sup>3</sup>.

Na Colômbia, em 2009, foram registrados 84.525 casos de malária<sup>4</sup>, mas a prevalência nas grávidas é desconhecida. A malária na gestação (MG) é definida como a presença de *Plasmodium* no sangue periférico ou na placenta<sup>5</sup>, com ou sem sintomas clínicos. A doença tem efeitos evidentes no recém-nascido, os quais tem sido amplamente estudados em áreas hiperendêmicas, mas pouco estudados em áreas hipoendêmicas, como a Colômbia.

As gestantes que residem nas áreas hipoendêmicas e de transmissão instável têm pouca imunidade prévia para a malária. Elas apresentam maior frequência de febre e complicações como: malária cerebral, edema pulmonar, anemia grave, hipoglicemia, abortamento, natimortos, prematuridade, BPN, malária congênita e morte da grávida. No entanto, nas grávidas que moram em zonas hiperendêmicas e de transmissão estável são mais frequentes as infecções da placenta e infecções assintomáticas com anemia e BPN<sup>6-10</sup>. É observada maior incidência de malária em primigestas, sem relação com o nível endêmico da área<sup>8</sup>. A paridade está associada com a incidência de infecção da placenta e com as complicações da grávida e do recém-nascido<sup>6,8,11</sup>. O risco de infecção da mãe é

1. Grupo Malária, Sede de Investigação Universitária, Universidade de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colômbia.

**Endereço para correspondência:** Dr. Alberto Tobón Castaño. Grupo Malária/Sede Investigación Universitária/UA. Calle 62, 52-59, Laboratorio 610, 050010 Medellín, Antioquia, Colômbia.

Tel: 57 574 219-6487

e-mail: malaria@quimbaya.udea.edu.co; albertobon@guajiros.udea.edu.co

Recebido para publicação em 14/04/2010

Aceito em 19/01/2011

maior no segundo trimestre da gestação<sup>12</sup>, mas a grávida tem maior risco de complicações da malária no primeiro trimestre<sup>13</sup>. Nos estudos de MG houve maior proporção de grávidas com *P. falciparum*<sup>5-7,14</sup>.

O BPN afeta um grupo heterogêneo de recém-nascidos com prematuridade, RCIU ou de ambos<sup>1</sup>. A prematuridade (gestação < 37 semanas<sup>15</sup>) é a causa primária de morte, morbidade e deficiência da criança. A OMS estabelece um peso inferior a 2.500g como critério para o BPN; esses recém-nascidos têm 20 vezes mais probabilidade de morrer do que as crianças com maior peso. Além disso, o risco de morte varia até 100 vezes com as variações do peso ao nascer (PN). Tal risco é acrescentado pela redução do peso<sup>1</sup>. O BPN pelo RCIU é associado com crescimento insuficiente durante a infância e uma elevada incidência de doenças na vida adulta, como diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares<sup>1</sup>. O RCIU simétrico é um atraso crônico que começa nas primeiras semanas da gestação (antes da semana 27) e está associado a infecções crônicas, enquanto o RCIU assimétrico é um retardo agudo de início tardio<sup>16</sup>.

Os mecanismos de dano que o *Plasmodium* causa na mãe e no feto são pouco conhecidos, assim como a resposta imune da mãe, ainda que evidente a vulnerabilidade da grávida e seu produto<sup>17</sup>. Os efeitos adversos mais comuns incluem o aborto, parto prematuro e mortalidade fetal, especialmente na MG por *P. falciparum*<sup>13</sup>. Os recém-nascidos têm maior risco de BPN, RCIU, prematuridade e malária congênita<sup>5,8,18</sup>. O feto de uma mulher com malária sintomática durante a gravidez pode ter alterações no ritmo cardíaco como taquicardia, a perda da variabilidade basal ou desacelerações, sugerindo sofrimento fetal agudo. A hipoglicemia causada pela malária tem efeitos similares no feto<sup>19</sup>.

O BPN é a complicação mais comum no produto da gestação e está associada com aumento da mortalidade neonatal em 4 vezes<sup>5</sup>. Nas áreas hiperendêmicas, para malária o BPN tem sido associado com baixa paridade, sequestro de *Plasmodium* na placenta, anemia materna e parto prematuro<sup>20-22</sup>. Na África, é estimado que a malária gestacional induz 20% do BPN, resultando em 11,4% dos óbitos neonatais e 5,7% das mortes de crianças. Este efeito é maior nos filhos de primigestas<sup>12</sup>.

A malária no parto está associada com RCIU e o risco é incrementado pela quantidade de parasitas no sangue, mas a maior proporção de RCIU simétrico em altas áreas endêmicas indica que a restrição de crescimento é crônica e não devido a um efeito no final da gestação<sup>23</sup>.

O BPN associado à infecção por *P. falciparum* é frequente nas áreas de baixa transmissão. O risco de BPN associado com parasitas na placenta é diferente segundo a área: 1,8 na Tailândia e 4,3 nas áreas da África com transmissão baixa, enquanto o risco de prematuridade é quatro vezes maior nas grávidas com parasitas na placenta, independente da região. A magnitude da redução do peso ao nascer em gramas (entre 35-310g) e a fração atribuível na população do BPN associado com malária são comparáveis entre as áreas de baixa e de alta transmissão da malária<sup>12</sup>.

Os efeitos no recém-nascido da infecção por *P. vivax* no período de gravidez têm sido pouco estudados e caracterizados, e até agora foi sugerido que esta infecção é associada com BPN<sup>24</sup>.

Numa revisão de estudos de base hospitalar, a malária placentária foi associada com o dobro do risco de prematuridade (*Odds ratio*: 2,2), sendo as mulheres com poucas gestações as que têm maior risco, embora esta análise não inclua o efeito da paridade<sup>25</sup>. Estima-se

que o BPN ocorre em 8-14% dos partos pré-termo e que em 3-14% dos óbitos neonatais estão associados diretamente com a infecção malárica<sup>13</sup>.

As mulheres primigestas que residem em áreas hipoendêmicas com transmissão instável têm um risco maior de aborto e natimorto<sup>5,26</sup>. A doença febril aguda, infecção na placenta e anemia grave causam abortos e natimortos na MG<sup>27</sup>.

A Colômbia tem transmissão endêmica instável e baixa comparada com outras regiões do mundo, e o *P. vivax* é o maior responsável das infecções no país. A malária na gestação tem sido pouco estudada neste país e ainda não existem publicações sobre o efeito da MG no desenvolvimento dos recém-nascidos. Por conseguinte, nós fizemos um estudo em Urabá-Antioquia, região com alto risco de malária na Colômbia<sup>28</sup>. Nosso objetivo foi analisar em um estudo de coorte o efeito da MG nos recém-nascidos, avaliando o peso, a altura, o perímetro cefálico e o índice de maturidade ao nascimento e determinar a frequência e risco de prematuridade, retardo no crescimento intrauterino e baixo peso ao nascer.

## MÉTODOS

As mulheres foram estudadas numa coorte prospectiva, entre os anos 2005 e 2007 (80% das gestantes), e as demais foram obtidas em uma coorte retrospectiva, entre 1993 e 2005. O estudo foi feito na região de Urabá (Antioquia) nos municípios de Turbo (8°5'42"N; 76°44'23"O), Necoclí (8°25'39"N; 76°46'58"O), Carepa (7°45'12"N; 76°39'21"O) e Apartadó (7°52'40"N; 76°37'44"O), áreas altamente endêmicas para malária que tem, nos últimos dez anos, um índice parasitário anual (IPA) > 10.

A população de referência foi mulheres grávidas atendidas nos serviços pré-natais e gestantes que buscaram atendimento nos postos de diagnóstico de malária, assim como de emergência e obstetria dos hospitais locais. Foi realizada uma coorte prospectiva de mulheres que entraram no programa de assistência pré-natal e aqueles que foram diagnosticados com malária durante a gravidez, observados até o momento do parto no hospital. A coorte retrospectiva foi composta de mulheres que receberam atendimento pré-natal nos mesmos municípios e foram observados até o momento do parto hospitalar. Em ambos os grupos, foi realizado exame da gota espessa durante a assistência pré-natal.

### Amostra

A amostragem foi feita por conveniência, incluindo os recém-nascidos, filhos das gestantes que tiveram parto no hospital. A coorte exposta foi definida como os recém-nascidos filhos das gestantes com diagnóstico de malária por *Plasmodium sp.*, em qualquer momento durante a gravidez ou no parto. A coorte não exposta foram os recém-nascidos filhos das grávidas com diagnóstico negativo para malária durante a gestação.

### Crerios de inclusão

Grávidas com parto num hospital, residentes na área do estudo e nenhuma doença grave durante a gravidez. Os prontuários médicos incompletos foram excluídos.

### Eventos avaliados

*Baixo peso ao nascer* (peso ao nascer < 2.500g<sup>1</sup>), *retardo no crescimento intrauterino* [peso ao nascer abaixo do percentil 10 para a idade gestacional, de acordo com a curva de recém-nascidos colombianos<sup>29</sup>. A classificação do RCIU foi feita com base no

índice peso-altura (IPA) em simétrico (IPA entre 2,32-2,85) ou assimétrico (IPA < 2,32)<sup>16</sup>, *prematuridade* (recém-nascidos que nasceram depois da semana 20 e antes da semana 37 da idade gestacional), *talhe baixo*<sup>30</sup> (estatura ao nascimento < 48cm), *perímetro cefálico baixo*<sup>30</sup> (menor do que 33cm ao nascer), índice de *Apgar baixo*<sup>30</sup> (índice ao minuto de nascimento < 7) e índice peso-altura<sup>31</sup> [(peso em g)/(altura em cm)<sup>3</sup> x 100]. Com este índice, os recém-nascidos foram classificados em normais (IPA entre 2,32-2,85) ou magros (IPA < 2,32)<sup>16</sup>. A escala de Apgar é um teste que consiste na avaliação no primeiro, no quinto e no décimo minuto após o nascimento; o somatório da pontuação resultará no Índice de Apgar e o recém-nascido será classificado como sem asfixia (Apgar 8 a 10), com asfixia leve (Apgar 5 a 7), com asfixia moderada (Apgar 3 a 4) e com asfixia grave (Apgar 0 a 2).

Os dados foram registrados em formatos individuais, os quais incluem características demográficas, antecedentes obstétricos, informações da gravidez atual e informações do recém-nascido. O diagnóstico de malária foi feito em gota espessa e estendido de sangue periférico com a técnica recomendada pela Organização Pan-Americana da Saúde<sup>32</sup>. A altura, o peso, o perímetro cefálico, o índice Apgar ao 1min e o teste Ballard de maturidade foram estabelecidos ao nascimento<sup>30</sup>.

#### Tratamento antipalúdico

Foi aplicado de acordo com a legislação vigente colombiana<sup>33</sup>. Para malária por *P. vivax*, cloroquina 25mg/kg em 3 dias sem primaquina e para *P. falciparum*, amodiaquina 25mg/kg em 3 dias, acrescido de uma dose única de sulfadoxina/pirimetamina no 1.500/75mg. A profilaxia não foi fornecida.

#### Análise estatística

As informações coletadas foram analisadas pelo *software* SPSS® versão 11.5 para Windows (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Para avaliar a associação entre o evento e a exposição foi estimado o risco relativo (RR) com seus respectivos intervalos de confiança de 95%. A infecção por malária foi usada como variável explicativa do BPN, RCIU e outros efeitos no recém-nascido. As variáveis qualitativas foram estudadas através das suas proporções e as diferenças pelo teste do  $\chi^2$ . Caso a variável fosse quantitativa, foi aplicado o teste não paramétrico U de Mann Whitney. Nessas análises estatísticas, a diferença foi considerada significativa se a probabilidade  $p < 0,05$ .

#### Considerações éticas

O protocolo de estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Centro de Pesquisa Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de Antioquia.

## RESULTADOS

Avaliou-se uma coorte de 1.716 mulheres grávidas e seus filhos, das quais 394 (23%) tiveram malária durante a gravidez, assim que os recém-nascidos foram expostos, o que representou uma relação 3,3 não expostos por exposto. A maioria das mulheres (63%) mora no município de Turbo e as restantes (37%) nos municípios de Necoclí, Carepa e Apartadó; das grávidas com malária, 27% tinham malária por *P. falciparum* e 73% por *P. vivax*. O peso dos recém-nascidos variou entre 500 e 4.950g (média 3.161 ± 492 e mediana 3.165); 50% dos recém-nascidos pesavam entre 2.850-3.165g. Os recém-

nascidos com peso ao nascer menor ou igual a 1.499g foram classificados como muito baixo e aqueles com peso ≤ 999g como extremamente baixo<sup>1</sup>. Assim, só 0,5% dos recém-nascidos enquadram em ambos os grupos.

Segundo a idade da mãe, o número de gestações (incluindo atual) e a idade gestacional no parto, foi encontrada uma similitude entre os dois grupos (expostos e não expostos), sem diferenças entre as medianas nem a distribuição por categoria (Tabela 1).

O peso e a altura no recém-nascido foram significativamente mais baixos em filhos de mulheres grávidas com malária que aquelas sem malária (Tabela 2). Entre crianças com peso muito baixo, 5 foram expostos e 3 não expostos; houve apenas 2 com peso extremamente baixo do grupo exposto. Quando o IPA foi categorizado em baixo (recém-nascidos magros) ou normal, foi encontrado

11,2% dos recém-nascidos das grávidas com malária e 14,8% do grupo não exposto eram magros, sem diferenças significativas ( $\chi^2$ ,  $p = 0,108$ ). A mediana da semana de gestação em que ocorreu a infecção por *Plasmodium* foi de 29,9; em grávidas com malária por *P. falciparum* foi de 29,86 ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ : 22-35,71), enquanto em grávidas com *P. vivax* foi de 30 ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ : 20,43-35); sem diferenças significativas (U-Mann Whitney,  $p = 0,454$ ).

Respectivamente, a incidência do BPN nos filhos das grávidas com malária e sem malária foi de 9,1% e 6,1% ( $\chi^2$ ,  $p = 0,037$ ); a incidência de RCIU foi de 12,8% e 9,5% ( $\chi^2$ ,  $p < 0,061$ ), e incidência de baixa estatura foi de 22,8% e 14,4% ( $\chi^2$ ,  $p = 0,000$ ). Os recém-nascidos de mães com malária na gestação têm uma probabilidade maior de apresentar BPN, RCIU, baixa estatura e parto pré-termo.

TABELA 1 - Características de uma coorte de mulheres grávidas com e sem malária, Urabá-Antioquia, 1993-2007.

Variáveis	Mediana ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ )	Malária 394		Não malária 1.322		Valor p
		nº	%	nº	%	
Idade da mãe (anos)	Mediana ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ )	22	18-27,0	22	19-27,0	0,134*
	< 18 anos	107	27,0	307	23,0	
	19-34 anos	260	67,0	923	70,0	0,243**
	> 35	24	6,0	90	7,0	
Gravidez	Mediana ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ )	2	1-4,0	2	1-4,0	0,103*
	Primigestas	101	26,0	406	31,0	0,144**
	2- 4 gestações	163	41,0	520	39,0	
	> 4 gestações	130	33,0	396	30,0	
Semanas de gestação	Mediana ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ )	39	38-40,0	39	38-40,0	0,814*

\* teste de U de Mann Whitney para comparar medianas, \*\* teste  $\chi^2$  para comparação de proporções.

TABELA 2 - Características dos recém-nascidos de gestantes com e sem malária, Urabá -Antioquia, 1993-2007.

Variáveis	Malária	Não malária	Valor p*
	Mediana ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ )	Mediana ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ )	
Peso (gramas)	3.100 (2.800-3.500)	3.200 (2.900-3.500)	0,026
Estatura (cm)	49 (48-50)	50 (48-51)	0,000
Perímetro cefálico	33 (32-34)	34 (33-34)	0,099
Apgar, 1min	8 (8-9)	8 (8-9)	0,595
Apgar, 5min	10 (10-10)	10 (10-10)	0,162
Índice peso-altura	2,6 (2,4-2,8)	2,6 (2,4-2,8)	0,050
Total nº (%)	394 (23,0)	1.322 (77,0)	

\* teste de U de Mann Whitney para comparar medianas.

Esta relação é mantida com o cálculo do RR ajustado para primigestas e multigestas (Tabela 3). No grupo dos recém-nascidos com RCIU, o risco de RCIU assimétrico foi reduzido e o RCIU simétrico maior nos filhos de mulheres com malária (RR = 0,54; IC 95% = 0,33-0,88).

A relação entre a espécie de *Plasmodium* e os efeitos adversos no recém-nascido foi estudada. O risco de prematuridade em grávidas com infecção por *P. falciparum* é maior em comparação com crianças de mães com *P. vivax* (RR = 1,8; IC 95% = 1,2-2,6). Não houve diferenças estatisticamente significativas nos outros efeitos adversos no recém-nascido segundo a espécie (Tabela 4). Mesmo assim, fatores como mãe adolescente, número de gestações e trimestre quando ocorreu o episódio malárico não apresentaram diferenças com relação à espécie. No entanto, foi observado que o número de casos de malária por ambas as espécies aumentou proporcionalmente com o aumento do período gestacional (Figura 1).

A recorrência da malária foi diagnosticada em 17 (4,3%) gestantes; 15 eram da mesma espécie inicial (12 *P. vivax*, 3 *P. falciparum*) e dois casos com *P. vivax* tiveram recorrência de *P. falciparum*. A mediana da idade gestacional, peso ao nascer, perímetro cefálico e Apgar ao nascimento de recém-nascidos dessas mulheres não diferem dos bebês cujas mães apresentando um único episódio de malária (U-Mann Whitney,  $p > 0,05$  para todas as comparações).

Entre os recém-nascidos expostos ( $n^{\circ} = 394$ ), não houve diferença significativa na frequência de efeitos adversos de acordo com o trimestre de infecção. O RCIU foi encontrado mais frequentemente em filhos cujas mães tiveram a infecção no primeiro trimestre (18,8%) de gravidez. Comparada com o segundo (11,3%) ou terceiro trimestres (12,7%), as proporções não são significativamente diferentes ( $p$  Chi2  $> 0,05$ ). Com RCIU foram classificados 49 (12,4%) das 394 recém-nascidos, mais frequentemente RCIU

TABELA 3 - Risco para episódios adversos nos recém-nascidos das gestantes com malária, Urabá-Antioquia, 1993-2007.

Variáveis		Malária		Não malária		RR (IC 95%)	RR ajustado (IC 95%)*
		n <sup>o</sup>	%	n <sup>o</sup>	%		
BPN (peso <2.500g)	sim	36	9,1	81	6,1	1,37	1,56
	não	358	90,9	1.241	93,9	(1,03-1,83)	(1,03-2,35)
RCIU (< percentil 10)	sim	49	12,8	125	9,5	1,29	1,44
	não	334	87,2	1.191	90,5	(1,0-1,66)	(1,01-2,05)
Baixa estatura (< 48cm)	sim	90	22,8	190	14,4	1,52	1,78
	não	304	77,2	1.132	85,6	(1,25-1,85)	(1,35-2,36)
Apgar baixo, um minuto do nascimento (< 7)	sim	27	7,1	67	5,2	1,29	1,43
	não	352	92,9	1.232	94,8	(0,93-1,8)	(0,90-2,26)
Perímetro cefálico pequeno (< 33cm)	sim	60	26,1	325	24,6	1,07	1,13
	não	170	73,9	997	75,4	(0,82-1,4)	(0,82-1,56)
Prematuridade (< 37 semanas)	sim	44	11,5	78	5,9	1,68	2,06
	não	340	88,5	1.244	94,1	(1,3-2,17)	(1,40-3,04)
Tipo de RCIU (n <sup>o</sup> =174)	assimétrico	19	38,8	75	60,0	0,54	0,74
	simétrico	30	61,2	50	40,0	(0,33-0,88)	(0,52-1,05)

RR: Risco relativo, IC95%: intervalo de confiança 95%, BPN: baixo peso ao nascer, RCIU: retardo no crescimento intrauterino.  
\*Ajustado para primigestas e multigestas.

TABELA 4 - Risco para episódios adversos nos recém-nascidos das gestantes com malária, segundo a espécie de *Plasmodium*, Urabá-Antioquia, 1993-2007.

Variáveis		<i>Plasmodium falciparum</i>		<i>Plasmodium vivax</i>		RR (IC 95%)
		n <sup>o</sup>	%	n <sup>o</sup>	%	
BPN (peso < 2.500g)	sim	14	13,0	22	7,7	1,48
	não	94	87,0	264	92,3	(0,95-2,3)
RCIU (< percentil 10)	sim	14	13,1	35	12,7	1,03
	não	93	86,9	241	87,3	(0,6-1,7)
Baixa estatura (< 48cm)	sim	27	25,0	63	22,0	1,1
	não	81	75,0	223	78,0	(0,8-1,6)
Apgar baixo, 1min do nascimento (< 7)	sim	8	7,8	19	6,9	1,1
	não	95	92,2	257	93,1	(0,6-2,0)
Perímetro cefálico pequeno (< 33cm)	sim	23	34,3	37	22,7	1,5
	não	44	65,7	126	77,3	(0,98-2,2)
Prematuridade (< 37 semanas)	sim	20	18,7	24	8,7	1,8
	não	87	81,3	253	91,3	(1,2-2,6)
Tipo de RCIU (n <sup>o</sup> =49)	assimétrico	6	42,9	13	37,1	1,2
	simétrico	8	57,1	22	62,9	(0,5-2,9)

RR: risco relativo, IC95%: intervalo de confiança 95%, BPN: baixo peso ao nascer, RCIU: retardo no crescimento intrauterino.

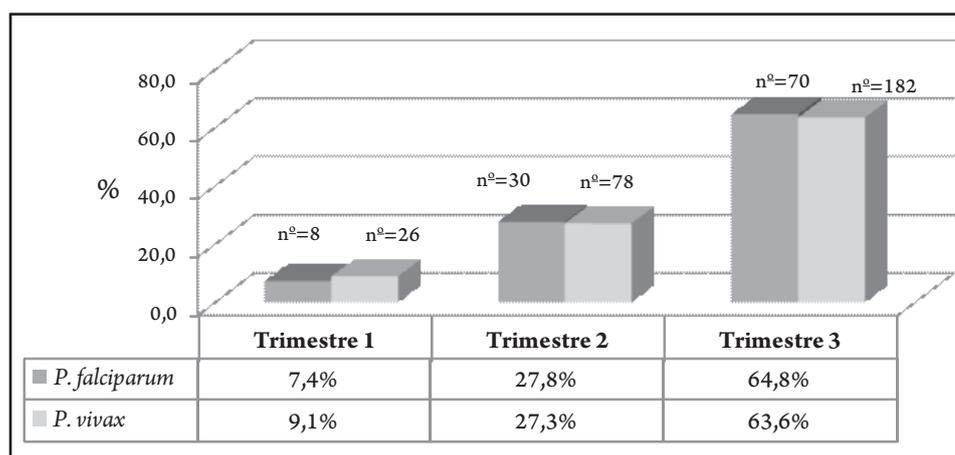


FIGURA 1 - Casos de malária segundo o trimestre da gestação e espécie de *Plasmodium* em gestantes de Urubá-Antioquia, 1993-2007.

simétrico ( $n^{\circ} = 30$ , 61,2%); em mulheres grávidas infectadas no primeiro trimestre foram todos RCIU assimétrico ( $n^{\circ} = 6$ ), enquanto RCIU simétrico predominou nas infecções do segundo trimestre (10 de 12 casos, 83,3%) e terceiro trimestre (20 de 31 casos, 64,5%). O RCIU assimétrico foi apresentado com maior frequência (11 de 19 casos) nas infecções do terceiro trimestre.

## DISCUSSÃO

Os dados epidemiológicos, imunológicos e histopatológicos da malária na gravidez causada por *P. falciparum* são originados, em sua maioria, em áreas de transmissão alta na África, enquanto os estudos terapêuticos do *falciparum* são feitos principalmente na Ásia. As características da malária na gravidez são distintas segundo a área, podendo explicar-se por diferenças genéticas das parasitas e a suscetibilidade do hospedeiro, não embora, também existam semelhanças epidemiológicas, clínicas, fisiopatológicas e imunológicas na malária gestacional em regiões com diferentes níveis de transmissão<sup>17</sup>.

Nas áreas de baixa transmissão, as mulheres com malária por *P. falciparum* tornam-se sintomáticas invariavelmente, frequentemente apresentam febre, cefaléia, dor abdominal, náuseas e vômito; nestas áreas as infecções sem tratamento progridem rapidamente até o agravamento. Por outro lado, as mulheres que moram em áreas de alta transmissão apresentam parasitemias assintomáticas<sup>17</sup>, embora, têm-se relatos de que as mulheres com parasitemia apresentam febre na semana antecedente ao exame de gota espessa com maior frequência que aquelas sem parasitas no sangue. Isso é importante, pois é sabido que a febre induz contrações do útero e parto pré-termo, fatores que têm sido associados independentemente com natimorto<sup>17</sup>.

Nas áreas endêmicas da América, onde predominam as infecções por *P. vivax*, pouco é conhecido sobre a malária na gravidez. Nestas áreas as mulheres grávidas são mais suscetíveis de infecções que aquelas não grávidas, sendo as primigestas as que têm maior incidência de parasitemia<sup>17</sup>. Neste estudo, nós achamos maior frequência de malária gestacional por *P. vivax* (73%), dados que estão relacionados com a prevalência da espécie na área de estudo<sup>28</sup>. Dados similares foram achados no Brasil, com 66,7% dos casos de MG por *P. vivax* e 29,7% por *P. falciparum*<sup>33</sup>.

Nas áreas de alta transmissão de malária, as mulheres na primeira e segunda gestação têm uma prevalência maior de parasitemia e é

achada uma associação do BPN com malária<sup>20,34</sup>. Ao contrário do publicado na literatura, neste estudo não foram achadas diferenças entre a frequência de malária de primigestas e multigestas, o qual pode explicar-se pela imunidade deficiente em todos os grupos de paridade, como consequência de uma exposição intestável ao parasito.

As infecções por *P. vivax* são associadas com diminuição do peso ao nascer e anemia na mãe, ainda que estes efeitos sejam de menor gravidade que os causados por *P. falciparum*. Além disso, têm-se notícia de que o efeito do *P. vivax* no peso ao nascer é maior do que o provocado por *P. falciparum*<sup>12</sup> nas multigrávidas. Porém, os pesquisadores concluem que é preciso estudar quantas infecções por *P. vivax* são recaídas de infecções antes da gravidez e quantas são eventos primários, pois isso poderia explicar as diferenças entre espécies. Este estudo indica que o *P. vivax* tem efeitos adversos sobre os recém-nascidos, tão semelhantes à forma como são produzidos por *P. falciparum*. Não se encontrou um risco diferente para BPN, RCIU e outros efeitos nos recém-nascidos segundo a espécie de *Plasmodium*. Unicamente a prematuridade teve maior probabilidade de apresentar-se no grupo de malária por *P. falciparum*, mas o aumento da frequência de prematuridade não foi explicada pelo tempo que a infecção ocorreu porque a distribuição do tempo do infecção por trimestre foi semelhante para ambas as espécies. No Brasil, encontraram que as mulheres com diagnóstico de malária na gravidez apresentaram uma idade média de 22,3 anos e uma idade de gestação média de 24,3 semanas no momento de diagnóstico, e não foram observadas diferenças significativas na idade gestacional quando a espécie foi considerada<sup>35</sup>.

Os efeitos adversos da MG nos recém-nascidos, nesta área de baixa endemicidade malárica, são semelhantes aos informados nas áreas de alta endemicidade, nas quais a MG tem sido amplamente associada com BPN, RCIU e prematuridade<sup>35,36</sup>. Os recém-nascidos com baixo peso das grávidas com malária apresentaram RCIU simétrico, que pode ser consequência de uma infecção precoce ou crônica, semelhante ao reportado em áreas de alta endemicidade<sup>23</sup>. A estatura, o perímetro cefálico e o Apgar são características pouco informadas nos estudos de MG; nossos dados indicam que os recém-nascidos de grávidas com MG têm maior probabilidade de nascer com altura baixa, enquanto não há diferenças no perímetro cefálico ou no Apgar.

Entre os recém-nascidos, expostos à malária com RCIU, a prevalência do tipo simétrico sugere lesão placentária crônica

que pode estar relacionada a episódios repetidos de infecções de malária ou com parasitemias baixas que podem se manifestar e ser diagnosticada tarde demais, mas isso não puderam ser esclarecidas neste estudo. Embora RCIU assimétrico predominou nas infecções no terceiro trimestre, o que concorda com a fisiopatologia deste tipo de RCIU, não está claro porque isso também ocorreu na infecção no primeiro trimestre.

O BPN é o maior fator de risco para mortalidade neonatal e muito contribui à mortalidade das crianças. Ambas as mortalidades são, respectivamente, 8 e 5 vezes maiores nas crianças com BPN<sup>22</sup>. Assim, o risco maior de BPN achado nos recém-nascidos das grávidas com malária é um fator que pode contribuir com a morbidade e a mortalidade da população infantil estudada, situação esta previsível quando o diagnóstico e o tratamento da MG são feitos a tempo. O baixo peso ao nascer é medido por uma combinação de RCIU e prematuridade, no entanto não é conhecido qual tem maior efeito. Isso ocorre pela dificuldade de estabelecer uma idade gestacional confiável nas áreas maláricas.

Esta é a primeira descrição feita na Colômbia sobre os efeitos da MG nos recém-nascidos. Embora se precisem de estudos que aprofundem sobre o tema no país, estes resultados apresentam a necessidade de integrar ações de vigilância e estratégias de prevenção da MG, atenção da grávida com malária e vigilância do desenvolvimento destes recém-nascidos.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos às mulheres da região de Urabá que participaram do estudo. A Candelária Torres pela coleta de dados; aos funcionários e executivos dos hospitais Francisco Valderrama em Turbo, Antonio Roldán Betancur em Apartadó, Francisco Luis Jiménez em Carepa e San Sebastián de Urabá em Necoclí, assim como a Martha Posada, gerente médica deste hospital.

## CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver nenhum tipo de conflito de interesse no desenvolvimento do estudo.

## SUPOORTE FINANCEIRO

Estudo financiado pelo Grupo Malaria da Universidade de Antioquia, Organização Pan-Americana da Saúde e Colciencias (contrato 1115-04-17041).

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization. The United Nations Children's Fund. Low Birthweight. Country, regional and global estimates. Geneva: World Health Organization; 2004.
- World Health Organization. World Malaria Report. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.
- World Health Organization. United States Agency for International Development. Assessment of MIPESA, country experiences in the adoption and implementation of malaria in pregnancy policies including best practices and lessons learned. Blantyre, Malawi: World Health Organization; 2002.
- Colombia Instituto Nacional De Salud. Sistema de vigilancia en Salud Pública. Semana 52; Colombia: Sistema de vigilancia en Salud Pública; 2007.
- Brabin BJ. An analysis of malaria in pregnancy in Africa. Bull World Health Organ 1983; 61:1005-1016.
- McGregor IA. Epidemiology, malaria and pregnancy. Am J Trop Med Hyg 1984; 33:517-525.
- Diagne N, Rogier C, Cisse B, Trape JF. Incidence of clinical malaria in pregnant women exposed to intense perennial transmission. Trans R Soc Trop Med Hyg 1997; 91:166-170.
- Menendez C. Malaria during pregnancy: a priority area of malaria research and control. Parasitol Today 1995; 11:178-183.
- Adam I, Khamis AH, Elbashir ML. Prevalence and risk factors for *Plasmodium falciparum* malaria in pregnant women of eastern Sudan. Malar J 2005; 4:18.
- Nosten F, ter Kuile F, Maelankirri L, Decludt B, White NJ. Malaria during pregnancy in an area of unstable endemicity. Trans R Soc Trop Med Hyg 1991; 85:424-429.
- Piñeros JJ, Blair TS. Malaria y embarazo. Infectio 2002; 6:168-176.
- Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, McGready R, Asamo K, Brabin B, et al. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. The Lancet 2007; 7:93-104.
- Alvarez J, Al-Khan A, Apuzzo JJ. Malaria in pregnancy. Inf Dis Obstet Gynecol 2005; 13: 229-236.
- Singh N, Mehra R, Srivastava N. Malaria during pregnancy and infancy, in an area of intense malaria transmission in central India. Ann Trop Med Parasitol 2001; 95:19-29.
- Vélez GM, Barros F, Echavarría RF, Hormaza AM. Prevalencia del bajo peso al nacer y factores maternos asociados: Unidad de atención y protección materno-infantil de la Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín, Colombia. Rev Col Obstet Ginecol 2006; 57: 264-270.
- Restrepo MT. Estado nutricional y crecimiento físico. 1ª ed. Medellín (Co): Editorial Universidad de Antioquia; 2000.
- Nosten F, Rogerson SJ, Beeson JG, McGready R, Mutabingwa TK, Brabin B. Malaria in pregnancy and the endemicity spectrum: what can we learn? Trends Parasitol 2004; 20: 425-432.
- Sholapurkar SL, Gupta AN, Mahajan RC. Clinical course of malaria in pregnancy: a prospective controlled study from India. Trans R Soc Trop Med Hyg 1988; 82:376-379.
- Dorman E, Shulman C. Malaria in pregnancy. Curr Obstet Gynecol 2000; 10:183-189.
- Menendez C, Ordi J, Ismail M, Ventura P, Aponte J, Kahigwa E, et al. The Impact of Placental Malaria on Gestational Age and Birth Weight. J Infect Dis 2000; 181:1740-1745.
- Matteelli A, Caligaris S, Castelli F, Carosi G. The placenta and malaria. Ann Trop Med Parasitol 1997; 191:803-810.
- McDermott J, Slutsker L, Steketee R, Wirima JJ, Breman J, Heymann D. Prospective assessment of mortality among a cohort of pregnant women in rural Malawi. Am J Trop Med Hyg 1996; 55:66-70.
- Kalanda BF, Verhoeff FH, Chimsuku L, Harper G, Brabin BJ. Adverse birth outcomes in a malarious area. Epidemiol Infect 2006; 134:659-666.
- Nosten F, McGready R, Simpson JA, Thwai KL, Balkan S, Cho T, et al. Effects of *Plasmodium vivax* malaria in pregnancy. Lancet 1999; 354:546-549.
- Van Geertruyden JP, Thomas F, Erhart A, D'Alessandro U. The contribution of malaria in pregnancy to perinatal mortality. Am J Trop Med Hyg 2004; 71:35-40.
- McGregor I, Wilson M, Billewicz W. Malaria infection of the placenta in The Gambia, West Africa; its incidence and relationship to stillbirth, birthweight and placental weight. Trans R Soc Trop Med Hyg 1983; 77:232-244.
- Jelliffe F. Materno-fetal malaria: Multiple dyadic dilemmas: women and tropical diseases. The International Development Research Center. World Health Organization Special Program for Research and Training in Tropical Diseases; 1992.
- Carmona J. La malaria en Colombia, Antioquia y las zonas de Urabá y Bajo Cauca: panorama para interpretar la falla terapéutica antimalárica. Parte 2. Iatreia 2004; 17:34-53.
- Montoya R, Correa M. Curvas de Peso al Nacer. Rev Salud Pública 2007; 9:1-10.
- Botero UJ, Jubiz HA, Henao G. Obstetricia y Ginecología. Vol 1. 7ª ed. Medellín (Co): Corporación CIB; 2004.
- Salafia CM, Minior VK, Pezzullo JC, Popek EJ, Rosenkrantz TS, Vintzileos AM. Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks' gestation: associated placental pathologic features. Am J Obstet Gynecol 1995; 173:1049-1057.

32. Lopez A, Schmunis G. Diagnóstico de Malaria. Washington: Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud; 1988.
33. Ministerio de Salud de Colombia. Guía de atención de la malaria. Norma Técnica 31/03/2000. Diario Oficial 43.956.
34. Martínez-Espinosa FE, Daniel-Ribeiro CT, Alecrim WD. Malaria during Pregnancy in a reference centre from the Brazilian Amazon: Unexpected increase in the frequency of *Plasmodium falciparum* infections. Mem Inst Oswaldo Cruz 2004; 99:19-21.
35. Kasumba I, Nalunkuma A, Mujuzi G, Kitaka F, Byaruhanga R, Okong P, et al. Low birthweight associated with maternal anaemia and *Plasmodium falciparum* infection during pregnancy, in a peri-urban/urban area of low endemicity in Uganda. Ann Trop Med Parasitol 2000; 94:7-13.
36. Steketee RW, Nahlen BL, Parise ME, Menendez C. The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas. Am J Trop Med Hyg 2001; 64:28-35.
37. Sirima SB, Sawadogo R, Moran AC, Konate A, Diarra A, Yameogo M, et al. Failure of a chloroquine chemoprophylaxis program to adequately prevent malaria during pregnancy in Koupela District, Burkina Faso. Clin Infect Dis 2003; 36:1374-1382.